

INTOXICATION PAR LA CHLOROQUINE

Chloroquine intoxication

MÉGARBANE B. Intoxication par la chloroquine. *Med Emergency, MJEM* 2014; 20:40-3.

Mots clés : chloroquine, intoxication, effet stabilisant de membrane, choc, arrêt cardiaque, assistance circulatoire

Keywords: chloroquine, intoxication, membrane stabilizing effect, shock, cardiac arrest, extracorporeal life support

ABSTRACT

Chloroquine poisoning is rare but may be life-threatening. Toxicity results from membrane stabilizing effect related to the blockage of sodium channels on myocardial contractile cells and conduction tissue. Bad prognosticators include the presumed ingested dose >4 g, the decrease in systolic blood pressure <100 mmHg, and the enlargement of QRS >0.10 s on the electrocardiogram. In the emergency department and even as soon as at the pre-hospital scene, management relies on tracheal intubation, epinephrine and diazepam infusion in severely poisoned patients, based on prognosticators, in order to prevent the onset of cardiac complications.

Authors' affiliation:

Correspondent author: Bruno MÉGARBANE, MD, PhD

Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, INSERM

1144, Université Paris-Diderot, 2 Rue Ambroise Paré, 75010 Paris

bruno-megarbane@wanadoo.fr

Article history / info:

Category: Continuous Education

Received: July 25, 2014

Accepted: Aug. 6, 2014

Conflict of interest statement:

There is no conflict of interest to declare



Pr Bruno Mégarbane

RÉSUMÉ

L'intoxication par la chloroquine est rare mais potentiellement grave. La sévérité de cette intoxication est liée à l'effet stabilisant de membrane qui résulte du blocage des canaux sodiques, à la surface des cellules contractiles et du tissu de conduction cardiaque. Les facteurs de mauvais pronostic sont la dose supposée ingérée >4 g, la baisse de la pression artérielle systolique <100 mmHg et l'élargissement des complexes QRS sur l'électrocardiogramme à >0,10 s. Aux urgences ou en pré-hospitalier, la stratégie thérapeutique est basée sur l'intubation trachéale, la mise sous adrénaline et l'administration de diazépam préventivement dès l'identification d'une forme sévère (en se basant sur les facteurs pronostiques) et avant la survenue de complications cardiaques.

L'intoxication par la chloroquine (Nivaquine[®], Savarine[®]) est rare mais potentiellement grave. En France, la publication dans les années 80 du livre « Suicide mode d'emploi » avait popularisé l'intoxication à la chloroquine. Depuis cette date, les facteurs pronostiques ont été identifiés et la stratégie thérapeutique optimisée. Malgré la réduction des prescriptions de chloroquine en raison des résistances acquises par l'agent du paludisme, cette intoxication persiste en France avec la facilitation récente de sa délivrance sans ordonnance sur internet

CAS CLINIQUE

Une jeune femme de 36 ans est admise au service d'accueil des urgences, amenée par son compagnon qui l'a vu ingérer des médicaments en excès 1h30 auparavant. Elle est dépressive depuis deux années, à la suite de plusieurs échecs professionnels. A l'admission aux urgences, la patiente est calme et parfaitement consciente. Sa pression artérielle est à 95/50 mmHg, sa fréquence cardiaque à 110 batt/min, sa fréquence respiratoire à 20 cycles/min et sa SpO₂ à 97% en air ambiant. Dès le box d'accueil, un

électrocardiogramme est effectué par l'infirmière d'orientation qui retrouve un rythme sinusal, un PR à 0,18 s, des QRS à 0,11 s, avec un aspect de bloc de branche droit incomplet et un aplatissement diffus des ondes T. Un bilan biologique est prélevé. La patiente est transférée dans un box de consultation. Vous apprenez à votre arrivée que le médicament ingéré est de la chloroquine que la patiente s'était procuré quelques jours auparavant sur internet.

QCM 1 – Quel est le mécanisme toxique attendu lors d'un surdosage par la chloroquine ?

- A- Blocage des canaux sodiques
- B- Blocage de la pompe Na^+/K^+ -ATPase
- C- Blocage des canaux calciques
- D- Blocage des récepteurs alpha-adrénergiques
- E- Blocage des récepteurs sérotoninergiques

QCM 2 – Quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) concernant les manifestations cliniques attendues à la suite d'une intoxication à la chloroquine ?

- A- Le trouble de conscience est au premier plan avec un coma agité
- B- Le patient présente fréquemment un flou visuel avec acouphènes
- C- Il existe un risque majeur d'arrêt cardiaque brutal par arythmie ventriculaire
- D- L'hypotension peut correspondre à une défaillance cardiaque débutante
- E- Les vomissements sont fréquents et secondaires à une atteinte neurologique centrale

QCM 3 – Quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) concernant les manifestations électrocardiographiques attendues à la suite d'une intoxication à la chloroquine ?

- A- L'effet stabilisant de membrane se traduit par un élargissement des QRS
- B- Un bloc de branche gauche est fréquemment rencontré
- C- Les anomalies de la conduction cardiaque sont essentiellement de type auriculoventriculaire
- D- Il est possible d'observer un syndrome de Brugada électrique
- E- L'aplatissement des ondes T diffus fait partie des conséquences du blocage des canaux sodiques

QCM 4 – Quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) fausse(s) concernant les anomalies biologiques rencontrées au décours d'une intoxication grave à la chloroquine et leur signification ?

- A- Une hypoxémie peut traduire un œdème pulmonaire cardiogénique ou lésionnel
- B- Une acidose respiratoire est plus souvent rencontrée qu'une acidose métabolique
- C- L'hyperkaliémie traduit la sévérité de l'effet stabilisant de membrane
- D- Une élévation des lactates, malgré une pression artérielle conservée, peut traduire une hypoperfusion tissulaire
- E- L'altération de la fonction rénale est de bon pronostic

QCM 5 – Quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) concernant les paramètres pharmacocinétiques de la chloroquine ?

- A- L'absorption digestive de la chloroquine est lente et partielle
- B- La chloroquine n'a pas d'activité pharmacologique et nécessite une conversion en un métabolite actif
- C- La demi-vie d'élimination de la chloroquine est de l'ordre de 6h
- D- La chloroquinémie a une valeur diagnostique mais aucune valeur pronostique
- E- La concentration sanguine de chloroquine semble mieux corrélée aux conséquences cardiovasculaires que sa concentration plasmatique

QCM 6 – Quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) concernant les facteurs pronostiques de l'intoxication à la chloroquine ?

- A- Un élargissement des QRS $\geq 0,10$ s sur l'ECG est de mauvais pronostic
- B- Une dose ingérée de 3 grammes est constamment mortelle
- C- Une hypokaliémie profonde n'a aucune valeur pronostique
- D- Une hypotension peut précéder la survenue d'une arythmie ventriculaire
- E- L'hyperlactatémie initiale a une meilleure valeur pronostique que la kaliémie de départ

QCM 7 – Quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) concernant la prise en charge d'une intoxication à la chloroquine ?

- A- Les formes sévères relèvent d'une mise systématique sous adrénaline
- B- Le diazépam est le principal antidote de l'intoxication par la chloroquine
- C- La perfusion de bicarbonates isotoniques (1,4%) est le traitement de l'élargissement des QRS
- D- La correction de toute hypokaliémie doit être systématique
- E- Une assistance circulatoire peut être proposée en cas de choc vasoplégique réfractaire

Solutions :

QCM 1 - A ; QCM 2 - B,C,D,E ; QCM 3 - A,D,E ; QCM 4 - B,C,E ;
QCM 5 - E ; QCM 6 - A,D ; QCM 7 - A

Commentaire QCM 1 :

Le support de l'effet stabilisant de membrane est un blocage des canaux sodiques et potassiques entraînant une diminution du flux sodique entrant dépolarisant en phase 0 et du flux

potassique sortant repolarisant en phase 3. Ces perturbations sont à l'origine du ralentissement de la vitesse de propagation de l'influx et de l'allongement de la période réfractaire. En diminuant

l'entrée de calcium voltage-dépendant en phase 2 du potentiel d'action, la chloroquine provoque un effet inotrope négatif. Le mécanisme est identique au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires à l'origine d'une vasodilatation.

La chloroquine peut aussi bloquer la fermeture du canal potassique voltage-dépendant HERG (human ether-a-go-go related gene) des cardiomyocytes, provoquant un transfert intracellulaire de potassium. Néanmoins, le rôle délétère de l'hypokaliémie qui en résulte reste discuté. Elle pourrait aggraver les effets proarythmogènes du blocage de la conduction ventriculaire, de l'augmentation d'automatisme et de l'allongement du QT. À l'inverse, elle pourrait être protectrice, en induisant une inhibition relative de la pompe Na-K-ATPase membranaire nécessaire pour restaurer un certain degré d'inotropisme et d'excitabilité myocardique. C'est pourquoi d'ailleurs, en raison d'une pathogénie incertaine, la correction de l'hypokaliémie même profonde doit être prudente car difficile et exposant au risque d'arythmie ventriculaire lors du transfert extracellulaire, après élimination du toxique, de l'excès de potassium apporté.

Commentaire QCM 2 : Le tableau d'intoxication à la chloroquine initial est souvent faussement rassurant car un arrêt cardiaque inopiné peut survenir de façon précoce. Le délai habituel de l'apparition des complications est de 30 min à 6 h; une aggravation plus tardive (jusqu'à 24 h) est possible. L'hypotension est liée à l'effet inotrope négatif et vasodilatateur artériel de la chloroquine. Les troubles neurosensoriels (baisse de l'acuité visuelle, vision floue, acouphènes, vertiges, bourdonnement, hypoacousie) ont une valeur d'alarme. Les vomissements sont fréquents: précoces, ils peuvent diminuer la quantité de chloroquine réellement absorbée alors que tardifs, ils exposent au risque d'inhalation. Ils sont probablement d'origine centrale. Les troubles neurologiques (agitation, anxiété, coma ou convulsions) sont généralement la conséquence du bas débit cérébral, même si une toxicité cérébrale directe est possible.

Commentaire QCM 3 : L'ECG (meilleure sensibilité en dérivation frontale D2) montre un aplatissement précoce des ondes T, un allongement du segment QT et un élargissement de la durée des complexes QRS (**Figure 1**). Ce sont les conséquences du blocage des canaux sodiques, appelé effet stabilisant de membrane.

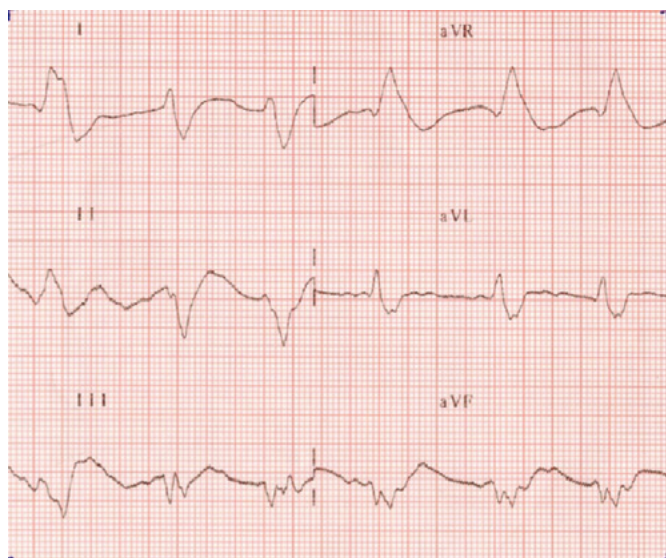


Figure 1 : Effet stabilisant de membrane lié à une intoxication par la chloroquine

Les troubles du rythme s'expriment sous forme de torsade de pointe, d'une tachycardie ventriculaire ou d'une fibrillation ventriculaire. D'autres anomalies ECG peuvent se rencontrer : aspect de bloc de branche droit (bien plus fréquent que bloc de branche gauche), syndrome de Brugada électrique, tachycardie supraventriculaire ou bradycardie irrégulière à complexes QRS élargis souvent précédant l'asystole. Les troubles conductifs sont intraventriculaires et exceptionnellement auriculoventriculaires.

Commentaire QCM 4 : Les formes graves s'accompagnent d'hypoxie secondaire à un œdème pulmonaire lésionnel d'apparition retardée aboutissant à un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) par exsudation ou hémorragie intra-alvéolaire. L'hypokaliémie, parfois profonde (valeur extrême rapportée à 0,8 mmol/L associée alors à une tétraparésie), est liée à un mécanisme de transfert. L'acidose métabolique associée est surtout lactique et traduit l'hypoperfusion tissulaire. L'insuffisance rénale aiguë liée au bas débit risque d'altérer l'élimination du toxique et est donc de mauvais pronostic.

Commentaire QCM 5 : La chloroquine est un antipaludéen de synthèse. Après ingestion, l'absorption digestive est rapide (1-2 h) et complète (biodisponibilité d'environ 90%). Son métabolisme est hépatique et son élimination rénale, 70% sous forme de chloroquine et 30% de deséthylchloroquinine également toxique. L'élimination de la chloroquine est lente avec une demi-vie de l'ordre de 25 h. Pendant cette phase, la persistance d'une concentration élevée de chloroquine contraste alors avec la résolution progressive des manifestations cliniques. Si les dosages sont poursuivis, il est possible de mesurer une demi-vie terminale prolongée de l'ordre de 60 jours.

La concentration de chloroquine mesurée sur sang total (après hémolyse, zone thérapeutique : 6-10 $\mu\text{mol/L}$) est mieux corrélée à la gravité cardiovasculaire que la concentration plasmatique (10 fois moins élevée environ). De plus, ces deux concentrations peuvent varier de façon dissociée au cours d'une intoxication, contrairement à la pharmacologie. On peut estimer que 1 g de chloroquine ingérée augmente la concentration sanguine d'environ 5 $\mu\text{mol/L}$.

Commentaire QCM 6 : Trois paramètres permettent d'évaluer la gravité d'une intoxication à l'admission: la dose supposée ingérée (\geq ou $<$ 4 g), la baisse de la pression artérielle systolique (\leq ou $>$ 100 mmHg) et l'élargissement des complexes QRS (\geq ou $<$ 100 ms) (**Tableau 1**). Une dose \geq 5 g est constamment mortelle en l'absence de traitement. Il existe une relation étroite entre la concentration initiale mesurée sur le sang total et la gravité de l'intoxication. On peut considérer que les troubles cardiaques graves sont fréquents au-dessus de 12 $\mu\text{mol/L}$, et que, sans traitement, le décès est constant au-dessus de 25 $\mu\text{mol/L}$. Avec prise en charge adaptée en réanimation, la mortalité est nulle pour une chloroquinémie \leq 12 $\mu\text{mol/L}$, de 2% pour une chloroquinémie entre 12 et 25 $\mu\text{mol/L}$, de 21% à partir de 25 $\mu\text{mol/L}$ et de 60% si $>$ 50 $\mu\text{mol/L}$. L'hypokaliémie est également corrélée à la gravité de l'intoxication. La kaliémie est proportionnelle à la pression artérielle, et inversement proportionnelle à la valeur du segment QT et à la durée des complexes QRS. Une valeur $<$ 3 mmol/L est prédictive d'une surmortalité.

D'autres facteurs sont prédictifs d'une mort différée de plus de 12 h par rapport à l'admission. Il s'agit de: 1- l'apparition d'une oligurie; 2- l'élévation de la créatinémie; 3- la persistance ou l'augmentation d'une hyperlactacidémie, en sachant que sa valeur initiale n'a pas de valeur pronostique; 4- une augmentation de la chloroquinémie de plus de 20% dans les 6 h qui suivent l'admission.

	Dose ingérée	Pression artérielle systolique	Durée du complexe QRS
GRAVE	≥4 g ou	<100 mmHg ou	>0,10 s
BENIGNE	<4 g et	≥100 mmHg et	≤0,10 s

Tableau 1 : Facteurs pronostiques des intoxications par la chloroquine

Commentaire QCM 7 : Le traitement des formes sévères doit débuter en pré-hospitalier et associe intubation, ventilation assistée, perfusion IV d'adrénaline à 0,25 µg/kg/min augmentée par paliers de 0,25 µg/kg/min, et de diazépam à la dose de 2 mg/kg IV en 30 min puis de 2 mg/kg en 24h (**Tableau 2**). L'induction de l'anesthésie générale pour permettre l'intubation est basée sur les protocoles habituels de séquence rapide. Le diazépam, utilisé seul n'a pas fait la preuve de son action antidotique dans l'intoxication à la chloroquine : il n'est donc plus indiqué dans les formes dites jadis « intermédiaires ».

Le bicarbonate de sodium molaire à 8,4% peut permettre de réduire un bloc intra-ventriculaire, à raison de 100 à 250 mL en 15 à 20 min, sans dépasser une dose maximale de 750 mL,

Immédiat (y compris en pré-hospitalier)
<ul style="list-style-type: none"> - Remplissage modéré - Intubation et ventilation contrôlée - Adrénaline 0,25 µg/kg/min IV puis adapté pour obtenir une pression artérielle systolique ≥100 mmHg - Diazépam (Valium®): 2 mg/kg en 30 minutes IV puis 2-4 mg/kg/j - Bicarbonates 8,4% 250 mL débit libre + 2 g de KCl si QRS ≥0,12 s + hypotension
A poursuivre en réanimation
<ul style="list-style-type: none"> - Charbon activé si vu dans les 2h, en l'absence de contre-indications - Monitoring hémodynamique - Correction prudente de l'hypokaliémie car pool potassique conservé: 80-160 meq/lj (4-6 g/l) - Si état de choc ou arrêt cardiaque réfractaire: discuter assistance circulatoire

Tableau 2 : Principes du traitement des intoxications à la chloroquine

avec une surveillance de la kaliémie. Les critères d'efficacité sont la correction du complexe QRS et de l'hypotension. La persistance d'un collapsus sous adrénaline impose de pratiquer une étude hémodynamique, qui montre le plus souvent une correction insuffisante de la baisse des résistances systémiques. Le choc électrique externe est recommandé pour les troubles du rythme ventriculaire graves. En cas de récurrence, la plupart des anti-arythmiques sont contre-indiqués. La correction de l'hypokaliémie doit être prudente, avec environ 80 mEq/24 h et sans jamais dépasser le double même pour une kaliémie <2 mmol/L, pour éviter un risque d'arythmie ventriculaire secondaire à l'hyperkaliémie au moment de la disparition de l'effet stabilisant de membrane. En cas d'arrêt cardiaque persistant, de choc cardiogénique documenté ou d'arythmie ventriculaire réfractaires au traitement médical, l'assistance circulatoire doit être proposée. L'indication doit être posée avant l'apparition d'une défaillance multiviscérale.

Par ailleurs, la décontamination digestive n'a d'intérêt que pour les patients vus dans les 2 h après ingestion, en l'absence de contre-indications. L'épuration extra-rénale est inutile, en raison du volume de distribution important de la chloroquine et de sa forte fixation intra-érythrocytaire et aux protéines plasmatiques.

Les modalités et indications de l'assistance circulatoire doivent encore être précisées pour les intoxications par la chloroquine (niveau de preuve C). L'assistance périphérique par pompe centrifuge à débit continu avec canulation chirurgicale fémorale est la meilleure solution. Elle doit être proposée chez tout patient intoxiqué et présentant un arrêt ou une défaillance cardiaque réfractaire aux thérapeutiques pharmacologiques. Il n'existe pas de seuil établi pour définir un choc réfractaire aux catécholamines. Nous avons suggéré que la présence d'une hypotension artérielle malgré une perfusion d'adrénaline >3 mg/h en présence d'une insuffisance rénale ou d'une hypoxémie majeure, serait prédictive du décès sans traitement d'exception.

CONCLUSION

les intoxications par chloroquine sont toujours aussi graves et préoccupantes. La prise en charge de ces patients nécessite une admission en milieu spécialisé. Elle fait appel à un protocole préventif d'intubation et d'administration d'adrénaline, à mettre en place dès la phase pré-hospitalière, seul moyen efficace pour réduire la mortalité des intoxications sévères. L'assistance circulatoire semble représenter un espoir thérapeutique certain, mais son bénéfice reste encore à établir.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Clemessy JL, Favier C, Borron SW, Hantson PE, Vicaut E, Baud FJ. Hypokalaemia related to acute chloroquine ingestion. *Lancet* 1995; 346:877-80.
2. Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman JR et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Crit Care Med* 1996; 24:1189-95.
3. Riou B, Barriot P, Rimailho A, Baud FJ. Treatment of severe chloroquine poisoning. *N Engl J Med* 1988; 318:1-6.
4. Clemessy JL, Angel G, Borron SW et al. Therapeutic trial of diazepam versus placebo in acute chloroquine intoxications of moderate gravity. *Intensive Care Med* 1996; 22:1400-5.
5. Mégarbane B, Bloch V, Hirt D et al. Blood concentrations are better predictors of chloroquine poisoning severity than plasma concentrations: a prospective study with modeling of the concentration/effect relationships. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48:904-15.